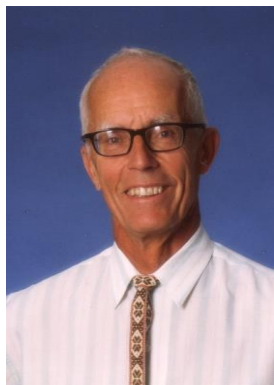


## Barnendokrinologi vid Karolinska sjukhuset



**Martin Ritzén**, docent i Med. Cellforskning och Genetik 1967 och i Pediatrik 1974. Professor i Pediatrik, ssk. Utvecklingsendokrinologi 1984, prof. emeritus 2002.

Många endokrina rubbningar hos barn får förödande konsekvenser för barnets utveckling, från fosterlivet och framåt. Ta t.ex. *kongenital hypotyreas*: En underutveckling av sköldkörteln hos ett foster leder till dvärgväxt och grav efterblivenhet om diagnosen eller behandlingen blir fel. Ett annat exempel är allvarliga former av *kongenital binjurebarkshyperplasi (CAH)*: Utan rätt diagnos och behandling dör barnet med allvarlig CAH snart efter födelsen i saltförlust, och flickor med sjukdomen kan tilldelas fel kön vid födelsen. Men om problemen upptäcks tidigt kan man förvänta sig en helt normal utveckling. Det är ett nöje att följa barnet upp genom åren, och att se hen utvecklas till en ung vuxen.

### Barnendokrinologins utveckling

Medan "vuxenendokrinologin" vid KS växte sig stark under ledargestalter som Rolf Luft, Hans Löw, Kerstin Hall och Suad Efendic släpade motsvarande specialitet inom pediatriken länge efter.

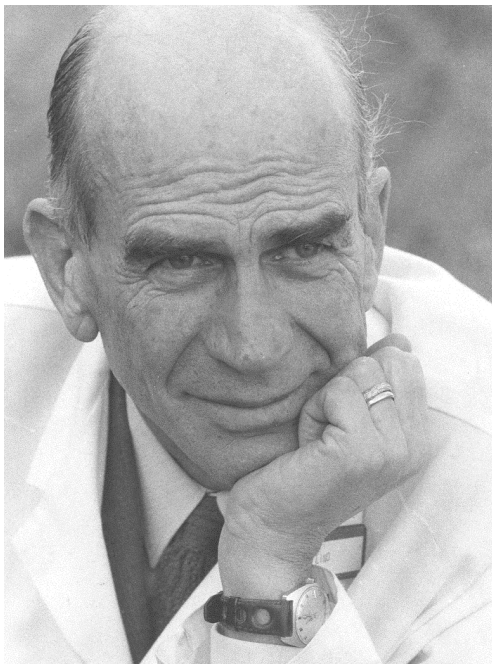
I historiebereskrivning av ett nytt fält finner man oftast någon som anses vara "Fader" till fältet (någon gång pekats en kvinna ut som fältets "Moder"). Efter denne Fader eller Moder faller första, andra och möjligen tredje generationens vetenskapliga ättlingar. Det finns en sådan "kungalängd" även inom barnendokrinologin.

Lawson Wilkins var en privatpraktiserande barnläkare i Baltimore, USA, som efter andra världskriget insåg den fundamentala kliniska betydelsen av hormoner i det friska och sjuka barnets utveckling. Medan brister eller överskott i de endokrina körtlarnas hormoner successivt har visats orsaka distinkta sjukdomstillstånd hos vuxna, kommer hormonrubbningar hos den växande individen att dramatiskt påverka det växande fostrets, barnets och tonåringens hela utveckling, till kropp och till själ. Wilkins' klinik vid Johns Hopkins i Baltimore har kommit att uppfattas som barnendokrinologins vagg, han själv som dess främste förkunnare. Och många är de som räknar sig till hans apostlar. Dit hör faktiskt också den europeiska nestorn inom barnendokrinologi, Andrea Prader, fastän hans vistelse hos Lawson Wilkins inskränkte sig till någon månad. Wilkins' berömmelse grundar sig också på att hans lärobok i barnendokrinologi, förnyad ett flertal gånger, länge var ensam inom fältet. Det amerikanska barnendokrinologiska sällskapet döptes till "Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society (LWPES), senare kallat Pediatric Endocrine Society", PES.

Andrea Prader (1919-2001) har kommit att kallas "Den Europeiska Barnendokrinologins Fader. Under hans livstid utvecklades barnendokrinologin starkt i Europa. Det avspeglas bl.a. i historiken för European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE): Från att 1962 ha startats av Andrea Prader tillsammans med elva andra intresserade barnläkare (däribland svensken C-G Bergstrand) lockar ESPE's årliga möten numera ca 4 000 deltagare! Andrea Prader slutade sin vetenskapliga verksamhet vid 77

års ålder genom att bokstavligen stupa på trappan till ESPE's och LWPES' gemensamma möten i Stockholm 1997.

I Sverige var den barnendokrinologiska expertisen länge begränsad till en enda person: C-G Bergstrand vid Kronprinsessan Lovisas Barnklinik, vilken senare flyttade till nya lokaler vid S:t Görans sjukhus. Sedan han i början av 1970-talet utnämns till professor i pediatrik i Malmö sköttes den barnendokrinologiska mottagningen vid S:t Göran en tid av Patrick Olin, tills han övergick till andra intressen. Liksom vid många andra svenska barnkliniker sköttes barnen med diabetes av särskilda specialister, rekryterade från allmänpediatriken. Göran Sterky och senare Bengt Persson var internationellt framstående diabetesforskare. Bengt Persson fick uppleva att dödligheten bland barn som föddes av mammor med diabetes sjönk från procent- till promillelätal, mycket tack vare hans egen forskning.



Vid den tiden rådde en klar konkurrens mellan de två barnklinikerna, de vid S:t Göran och KS. Vid KS fanns en rudimentär mottagning för barn med endokrinologiska sjukdomar, främst kongenital hypotyreos. Övriga sköttes med hjälp av konsulter från vuxenendokrinologiska kliniken, vars chef professor *Rolf Luft* och professorn i pediatrik vid KS, *John Lind*, kom samman och beslöt att göra något åt situationen. Efter ett par kortare vikariat vid Hormonlaboratoriet (chef: *Egon Diczfalusy*) och vuxenendokrinologiska kliniken dubbades jag av professorerna Lind och Luft till den blivande barnendokrinologen! Och detta efter endast fyra månaders tjänstgöring vid barnklinik!

*Fig. 1. John Lind, första professorn i Pediatrik vid Karolinska Sjukhuset. En chef med mycket charm och ett varmt hjärta. Vetenskapligt var han känd för sina studier av nyföddas blodcirkulation och andning, vilket lockade många internationella gästforskare till Barnkliniken KS.*

Min egen bakgrund var preklinisk; en utomordentlig skola för framtida klinisk verksamhet. Som e.o. amanuens vid Nobel-institutionen för Medicinsk Cellforskning och Genetik kunde jag utan kortsiktiga prestationskrav arbeta med svåra metodologiska problem och få en bra vetenskaplig skolning. Professorn och chefen Torbjörn Caspersson hade en enorm internationell ryktbarhet, och utländska forskare som hoppades bli en framtida Nobelpristagare kom i en strid ström på besök. Vi yngre medarbetare "gick jour" en vecka i taget som guide för alla de besökande som ville se den berömda institutionen. Den familjära stämningen avspeglades t.ex. av att det hörde till rutinerna att årets Nobelpristagare deltog i det årliga Luciafirandet på "Cellforskningen". Institutionen döptes efter Casperssons tid om till Cell- och Molekylärbiologi – CMB, med samma inriktning, men med modernare metoder. Den moderna cellbiologin hade fått sitt genombrott.

### **Barnendokrinologi vid KS**

Ingen svensk enhet hade i slutet av 1960-talet en verksamhet som kunde ge en fullgod utbildning i barnendokrinologi inom rimlig tid. USA låg flera steg före. Enheter som leddes av f.d. "fellows" till Lawson Wilkins utgjorde som sagt en elitgrupp. Jag skrev till fyra av dem och frågade ödmjukt om jag fick komma som "research fellow". Alla svarade hövligt, men avvaktande – utom en, Judson Van Wyk, University of North Carolina, Chapel Hill som genast var mycket positiv. Hans intresse ökades förstås av att han redan hade gjort upp om att vara "visiting scientist" vid Karolinska Sjukhuset under ett år, 1968-69, för att samarbeta med Kerstin Hall. Båda hade "sulphation factor" *alias* somatomedin *alias* Insulin Growth Factor 1 (IGF-1) som huvudintresse. Det blev alltså Chapel Hill, NC som blev



mitt lärosäte för klinisk barnendokrinologi under 1969-70. Samtidigt blev det året start för ett mångårigt och mycket fruktbart samarbete med Frank S. French vid samma enhet, och med Vidar Hansson, sedermera professor i medicinsk biokemi vid Oslo Universitet. Kontakterna mellan Karolinska Institutet och Chapel Hill fortsatte även i nästa generation forskare; nuvarande professorn vid Barnendokrinologiska lab vid KS, Lars Sävendahl, var också "fellow" i Chapel Hill under 1990-talet.

*Fig. 2. Judson J Van Wyk, professor och fram till 1991 chef för Division of Pediatric Endocrinology, Univ. of North Carolina, Chapel Hill, NC. Han var en mycket entusiastisk forskare och en ypperlig klinisk lärare.*

## Lokaler

John Lind fick i början av 1960-talet av Wenner-Grenska Stiftelsen en donation för att bygga ett forskningslaboratorium inom barnklinikerna, KS. Av olika skäl kom det bygget aldrig igång. I stället satsades pengarna på att tillsammans med en motsvarande donation från USA (Ford Foundation) till Egon Diczfalusy bygga Kliniska Forskningslaboratoriet, som stod färdigt för inflyttning hösten 1970, samtidigt som jag kom tillbaka från Chapel Hill. John Lind erbjöd mig två skrivrum och ett stort laboratorium i de nya lokalerna – och Barnendokrinologiska Laboratoriet vid KS var fött! Till Kliniska Forskningslaboratoriet flyttade också tre verksamheter med anknytning till pediatrik: Klinisk farmakologi (Lars Boréus), Klinisk genetik (Jan Lindsten) och Teratologiska laboratoriet (K. Sune Larsson). Vid den högtidliga invigningen av Kliniska Forskningslaboratoriet samma höst väntade vi som använde lokalerna spämt på att Wenner-Grenska stiftelsen skulle annonsera ett stort utrustningsanslag, men av detta blev det intet! Snart därefter blev det klart att stiftelsens vd hade spelat högt med dess tillgångar och nästan drivit den i konkurs genom spekulationer i kanadensiska gruvaktier.

Barnendokrinologiska laboratoriet kom att verka inom Kliniska Forskningslaboratoriet under 28 år; från 1970 till 1998. Närheten till Avdelningen för Klinisk Genetik var viktig, särskilt från mitten av 1980-talet, då de molekylärbioologiska och molekylärgenetiska metoderna började sitt segertåg inom forskarvärlden.

Ett strategiskt viktigt beslut togs år 1998, då Barnendokrinologiska laboratoriet flyttade från Kliniska Forskningslaboratoriet till Astrid Lindgrens Barnsjukhus som då stod färdigt. Tre tidigare vårdavdelningar byggdes om till forskningslokaler, inklusive laboratorier, seminarierum och skrivrum för fyra stora forskargrupper ledda av professorerna Anita Aperia, Hans Forssberg, Hugo Lagercrantz och mig själv. Vår bedömning var att närheten till de kliniska aktiviteterna inom Astrid Lindgrens Barnsjukhus (inklusive våra egna mottagningar och vårdavdelningar) var viktigare för vår kliniska forskning än närheten till de mer grundvetenskapliga labben inom Centrum för Molekylär Medicin (CMM). Målet var och är att fånga upp kliniska frågeställningar i den kliniska vardagen och försöka besvara dem i labbet. Utrustningen har successivt kompletterats så att den i dag har det mesta som behövs för modern laboratorieforskning.

Barnendokrinologiska laboratoriet kommer inom kort att flytta från sina nuvarande lokaler inom Astrid Lindgrens Barnsjukhus till nya forskningslokaler inom Nya Karolinska Sjukhuset. Den geografiska närhet som då skapas mellan forskningslaboratorierna för barn- och vuxenendokrinologi, klinisk genetik, obstetrik och gynekologi, liksom närheten till KI Campus lovar gott för framtida interdisciplinär forskning.

## Den kliniska barnendokrinologin

1970 bestod den barnendokrinologiska mottagningen vid KS av en halv dags mottagning för 4-5 patienter per vecka. Större delen av min veckotid ägnade jag åt min egen specialistutbildning i barnmedicin. Successivt har behovet av klinisk barnendokrinologi vid KS vuxit så att den nu omfattar c:a 20 000 besök per år, inklusive diabetes. Totalt engagerar den barnendokrinologiska mottagningen c:a 10 heltidsarbetande läkare och 6 sjuksköterskor. Det har varit en närmast unik kontinuitet bland de barnendokrinologiska sjuksköterskorna som genom ständig vidareutbildning kommit att bli en avgörande resurs för mottagningen.

Vid den administrativa sammanslagningen av S:t Görans och KS's barnkliniker 1980 separerades vården av barn med diabetes från övrig barnendokrinologi och förlades helt till S:t Görän, som redan tidigare hade en mer utbyggd diabetesvård för barn. De två grenarna av barnendokrinologin återförenades 1998 när barnklinikerna vid KS, S:t Görans och Danderyds sjukhus slogs samman inom Astrid Lindgrens Barnsjukhus som då öppnade efter en fullständig om- och tillbyggnad av Barnklinikens lokaler. Sedan dess utbildas alla nya läkare i båda grenarna av barnendokrinologin.



*Fig. 3. Planeringen av det nya barnsjukhuset inom Karolinska Sjukhuset initierades redan under sent 1980-tal av en önskan från barnläkarna vid KS och S:t Görän att förbättra vården av de svårast sjuka barnen som ofta fick skickas i ambulans mellan de två enheterna av den gemensamma kliniken. Dåvarande sjukvårdslandstingsrådet Görän Hammarsjö, vars fru arbetade på neonatalavdelningen KS, förstod problemen och planeringen kom igång. Astrid Lindgren accepterade namnet Astrid Lindgrens Barnsjukhus, och hon deltog den vinterdag då den första sprängsalvan avlossades. Hon fick dock inte själv trycka på knappen – det gjorde Hammarsjö själv! Hugo Lagercrantz, initiativtagare till namngivningen, och jag själv försökte hålla den då 87-åriga Astrid varm.*

Samarbetet mellan barnendokrinologien vid KS och Huddinge sjukhus som under åren fungerat väl formaliserades till enheten för Diabetes, Endokrinologi, Metabolism och Obesitas (DEMO) när KS och

Huddinge sjukhus slogs samman till Karolinska Universitetssjukhuset Ledning, personal och övriga resurser för DEMO är nu gemensamma för Solna- och Huddinge-enheterna.

Med den kliniska forskningen som bas har barnendokrinologin vid Karolinska Universitetssjukhuset kommit att bli nationellt (och delvis internationellt) ledande inom flera områden. Dit hör exempelvis rubbad könsutveckling (DSD), kongenital binjurebarkshyperplasi, obesitas, endokrin uppföljning av organtransplanterade barn, extrem långvuxenhet, skelettdysplasi och Prader-Willis syndrom.

### **Barn med metabola sjukdomar**

Begreppet "Inborn Errors of Metabolism" myntades under 1920-talet av britten Archibald Garrod som en beteckning av sjukdomar som orsakades av medfödda defekter i enskilda gener, främst inom omsättningen av aminosyror. I Sverige kom professorn i pediatrik *Rolf Zetterström* att bli en förgrundsgestalt inom området som delvis kopplades samman med barnendokrinologin. Även i dag tas barn med dessa sällsynta sjukdomar om hand av de läkare inom DEMO-enheten som har särskild kompetens inom området, medan den biokemiska och molekylärgenetiska diagnostiken sköts vid Centrum för Medfödda Metabola Sjukdomar (CMMS) under ledning av professor *Anna Wedell*.

### **Forskare vid Barnendokrinologiska laboratoriet**

Barnendokrinologiska laboratoriet vid KS har varit gynnat av att excellenta medarbetare kunnat rekryteras. Den första doktoranden kom att bli *Lars Hagenäs*, som kom med från "Cellforskningen" från start och har blivit labbet trogen sedan dess. Samarbetet med Chapel Hill fortsatte genom *Frank French's* år som gästforskare vid labbet i början av 1970-talet. Den experimentella forskningen kom alltmer att fokuseras på testikelfunktion, normal och patologisk. *Olle Söder*, då nydisputerad vid Histologen, fann överraskande stora mängder cytokiner i våra testikelextrakt. Det blev den omedelbara anledningen att han flyttade över till vårt lab, där han successivt byggt upp en egen stor forskargrupp. Han avlöste mig som chef för laboratoriet vid min pension år 2002, efter att året innan utnämnts till professor vid KI. Labbets tredje professor kom att bli *Lars Sävendahl* (professor sedan år 2005) som forskar kring grundläggande mekanismer för skelettets tillväxt. Tillsammans med flera andra forskare har de gett Barnendokrinologiska laboratoriet en bred och internationellt konkurrenskraftig kompetens, vilket också avspeglas i de ledande funktioner som de har och har haft i European Society for Paediatric Endocrinology och andra nationella och internationella organisationer.

### **Några forskningsområden**

#### *Testikelfysiologi och – patologi*

Detta område kom att bli labbets bärande projekt under mycket lång tid. Vid min pensionering avslutades det 32-åriga (!) kontinuerliga stödet från Medicinska Forskningsrådet (nuvarande Vetenskapsrådet) för labbets arbete inom testikel- och annan reproduktionsforskning. Vid labbets födelse 1970 var det högst oklart hur samspelet mellan de olika celltyperna i testikeln fungerade. Sertolicellerna beskrevs i handböcker som passiva stödjeceller för könscellerna. Vår upptäckt av ett androgenbindande protein (ABP) som visade sig vara specifikt för Sertolicellerna gav för första gången möjligheter att följa dessa cellers funktion på ett kvantitativt sätt – och därmed påvisa deras avgörande betydelse för manlig fertilitet. Genom samarbetet mellan Chapel Hill (*Frank French*), Oslo (*Vidar Hansson*) och Stockholm bildades ett mycket produktivt internationellt forskarlag. Under vissa perioder kunde vi arbeta i varandras laboratorier; dessemellan skickades kopior av protokoll och resultat varje vecka till alla tre grupperna via fax – ett då helt nytt hjälpmedel för kommunikation. Fynden belönades med flera internationella priser.

*Olle Söders* forskargrupp har drivit testikelforskningen vidare. Fortfarande är det kliniska frågeställningar som bearbetas i laboratoriet, ofta i djurmodeller. De nu mest aktuella frågorna rör försök att rädda framtida fertilitet hos pojkar som p.g.a. cancer behandlas med aggressiva metoder som drab-

bar produktionen av spermier. Andra projekt rör s.k. "endocrine disruptors", d.v.s. faktorer i miljön som försämrar fertiliteten.

#### *Avvikande könsutveckling*

Forskning kring könsutveckling hänger nära ihop med den som rör testiklarnas utveckling. En förutsättning för normal manlig utveckling av ett foster är att testiklarna producerar rätt mängder av vissa hormoner, där testosteron är det viktigaste. Men även om produktionen av testosteron är normal så krävs också en normal *känslighet* för manliga könshormoner. Från barnendokrinologiska laboratoriets början har därför "Disorders/Differences of Sex Development (DSD)" varit ett aktuellt forskningsområde. Det började med att vi under tidigt 1970-tal kunde visa att okänslighet för manliga hormoner beror på en defekt androgenreceptor. Vid en fullständig sådan androgenokänslighet kommer fostret till det yttre att få en helt kvinnlig fenotyp, även om könskromosomerna är XY. Med detta som start har barnendokrinologin vid KS kommit att bli en riksspecialitet för DSD, nu med s.k. DSD-team i spetsen. I dag består ett sådant team av specialister i barnendokrinologi (*Anna Nordenström och Olle Söder*), barnurologi (*Agneta Nordenskjöld*), barnpsykiatri (*Louise Frisé*) och genetik (*Anna Wedell och Agneta Nordenskjöld*). Ett intimt kliniskt samarbete med likande enheter i Uppsala och Göteborg har utvecklats.



*Fig. 4. I början av 1970-talet kunde vi visa att androgenokänslighet hos en speciell råtstam beror på en avsaknad av fungerande receptorer för androgena hormoner, något som senare av andra befanns orsaka androgenokänslighet även hos människa. Bilden visar en nyfödd flicka med androgenokänslighet. Hon har manliga könskromosomer (XY), testiklar i ljumskarna som producerar rikligt med testosteron, men hon har kvinnliga yttre könsorgan då testosteron saknar effekt på hennes vävnader. Hon är tveklöst en flicka och växer upp som en sådan, även om hon saknar livmoder.*

Med ökande öppenhet kring variationer i sexuell preferens, identitet och könstypiskt beteende har allmänhetens och medias intresse för området intensifierats. Detta gäller även inom idrotten; ska kvinnor med testiklar och så höga testosteronnivåer i blod att det ger dem avsevärda fördelar gentemot andra kvinnor ändå få tävla i den kvinnliga kategorin, eller ska de hänvisas till den manliga? Barnendokrinologin vid KS har spelat en avgörande roll i idrottens (IAAF's och IOC's) försök att skapa objektiva och rättvisande regler.

#### *Kongenital binjurebarkshyperplasi*

I molekylärbiologins barndom på 1980-talet sökte vi efter en lämplig monogen sjukdom som kunde bearbetas med de nya genetiska metoderna. Valet föll på 21-hydroxylasbrist (21-OHD), den vanligaste formen av kongenital binjurebarkshyperplasi (CAH). Det var känt att den aktuella genen, CYP21A2, var belägen mitt i HLA-området på kromosom 6. Eftersom HLA var immungenetikernas favorit antog vi att kloningen av CYP21 skulle komma relativt snart – vilket också visade sig vara ett riktigt antagande. Doktoranden *Barbro Haglund-Stengler* fick under *Holger Luthmans* ledning i uppgift att karaktärisera CYP21 hos ett antal patienter med 21-OHD. En sekvensering av hela genen ansågs dock vara en alltför stor uppgift – en enda patient beräknades med dåtida metoder ta ca ett års heltidsarbete. Detta skall jämföras med att vi i dag rutinmässigt får genens nukleotidsekvens inom någon vecka efter födelsen, som en del i den kliniska diagnostiken.

Samarbetet med avdelningen för klinisk genetik har fortsatt. *Anna Wedell*, nu professor och chef för Centrum för Medfödda Endokrina och Metabola sjukdomar, fick tidigt se sina molekylärgenetiska diagnostiska metoder vid CAH komma i allmänt kliniskt bruk, nästan innan bläcket hade torkat på

hennes doktorsavhandling – en sällsynt ynnest för en klinisk doktorand. En rad andra avhandlingar har fötts fram inom CAH-gruppen vid KS, en grupp som nu blivit ett internationellt erkänt kompetenscentrum för CAH.

### Tillväxthormonbehandling



*Fig. 5. Föräldrar är ofta oroliga för sina barns tillväxt, och kortvuxenhet är därför en mycket vanlig diagnos vid en barnendokrinologisk mottagning. Den sedan 1985 obegränsade tillgången till biosyntetiskt tillväxthormon har gjort att behandlingen prövats vid många tillstånd med kortvuxenhet, inte bara vid klassisk tillväxthormonbrist.*

Under 1960-talet började kommersiell tillverkning av humant tillväxthormon komma igång. Råmaterialet bestod av hypofyser som samlades in i samband med obduktioner. I Sverige var *Carl Gemzell*, professor i gynekologi i Uppsala, pionjär när det gällde behandling av infertila kvinnor med humana gonadotropiner. *Paul Roos*, biokemist och senare professor vid Uppsala Universitet stod för den komplicerade reningen och separationen av de olika hypofyshormonerna, och då kom tillväxthormon att bli en "biprodukt" i gonadotropin-framställningen. Den unge barnläkaren *Otto Westphal* kunde bekräfta att barn med "hypofysär dvärgväxt", d.v.s. svår tillväxthormonbrist, svarade med ökande tillväxthastighet på injektioner av detta preparat. Ett svenskt läkemedelsbolag, Kabi AB (föregångaren till Pharmacia AB), blev med hjälp av Paul Roos' reningsmetoder snabbt världsledande producent av humant tillväxthormon. Men tillgången till humana hypofyser var begränsad – bara de

länder som kunde leverera frysta hypofyser till Kabi fick köpa tillväxthormon. I många länder drevs tillverkningen i lokala forskningslaboratorier utan de krav som ställs på kommersiella laboratorier. Kanske var den bristande kvalitetskontrollen i forskningslaboratorierna orsaken till den katastrof som kom att drabba barnendokrinologin i många länder: Det hormon som användes för behandling visade sig ibland vara kontaminerat av prioner som många år senare ledde fram till den dödliga Creutzfeldt-Jacob's sjukdom. Hundratals behandlade patienter smittades, fr.a. i Frankrike.

Insikten att hypofysärt tillväxthormon kunde orsaka Creutzfeldt-Jacobs sjukdom slog ned som en bomb när den i maj 1985 presenterades vid ett barnendokrinologiskt möte i Baltimore, USA. Daniel Gajdusek, som 1976 tilldelats Nobelpriset för sin upptäckt av "slow virus" (senare benämnt prioner) var inbjuden föreläsare. Han förutspådde en kommande katastrof med tusentals offer. Lyckligtvis visade det sig att inget av de tillväxthormonpreparat som framställts av läkemedelsindustrier runt om i världen har orsakat sjukdomen – och Sverige har inga kända fall.

År 1985 hade Kabi AB (senare uppköpt av Pharmacia AB) redan biosyntetiskt framställt tillväxthormon under utprovning, och efter ca ½ års uppehåll kunde de patienter som behövde preparatet börja behandlas igen – och nu med ett garanterat prionfritt preparat. Tillgången till tillväxthormon blev plötsligt oändlig, och behandlingen kunde prövas på nya patientgrupper. Ett nätverk av barnendokrinologer från alla universitetssjukhus i Sverige bildades, dels för att skapa ett kvalitetsregister för tillväxthormonbehandling, dels för att driva kliniska prövningar med det nya biosyntetiska hormonet. Det samarbetet fortsatte under många år och resulterade i en rad uppmärksammade artiklar. Barnendokrinologin vid KS var initiativtagare och samordnare för en klinisk prövning av tillväxthormonbehandling av barn med Prader-Willis syndrom. Resultaten var överraskande bra och ledde snabbt

fram till att denna indikation blev godkänd av läkemedelsmyndigheterna. Återigen fick en doktorand, *Ann Christin Lindgren*, se sina resultat omedelbart bli omsatta i klinisk praxis, nästan innan avhandlingen gått i tryck.

Skelettets tillväxt sker i tillväxtplattorna i de långa rörbenens ändar. Regleringen av tillväxtplattorna sker genom cell-till-cell-kommunikation som inte låter sig studeras i blodet så som den klassiska endokrinologin alltid har gjort. *Lars Sävendahls* forskargrupp har blivit en av de internationellt ledande i



denna bransch, genom att använda en kombination av morfologiska, immunologiska och biokemiska metoder på mikronivå.

Vid Barnendokrinologiska laboratoriet KS arbetar i dag ett 20-tal forskare på heltid, med ett stort internationellt inslag.

*Fig. 6. Några barn- och vuxenendokrinologiska profiler, samlade vid mitt "pensions-symposium" 2002. Från vänster Ritva Luft, Martin Ritzén, Rolf Luft, Jud Van Wyk, hans hustru Persis och Kerstin Hall.*

### **Barnendokrinologi vid Huddinge Sjukhus**

Vid öppnandet av Huddinge Sjukhus (HS) 1980 lades Barnsjukhuset Samariten ned och läkare och patienter flyttades till Huddinge. Den barnendokrinologiska verksamheten inskränkte sig initialt till diabetes, men kom successivt att omfatta de flesta endokrina sjukdomarna. Genom att all transplantationsverksamhet för både vuxna och barn kom att koncentreras till Huddinge byggde man upp en särskild kompetens också inom de endokrina följsjukdomar som tyvärr visade sig bli en följd av den immunosuppressiva behandling som krävdes före och efter transplantationen. En annan barnendokrinologisk specialitet byggdes successivt upp av *Claude Marcus*; utredning och behandling av *fetma*. Övervikts- och fetmabehandling har tyvärr blivit skrämmande aktuell även i Sverige, och obesitasenheten vid HS har blivit landets ledande inom den pediatrika delen av fetmaforskningen. Efter sammanslagningen av KS och HS till Karolinska Universitetssjukhuset har också barnendokrinologin samordnats, med en gemensam ledning och gemensam läkarkår.

### **Terapeutiska framgångar föder etiska problem**

Barnendokrinologin har under de senaste decennierna fått nya terapeutiska verktyg in sin hand. Exempel: Barn som föds med brist på tillväxthormon kan hjälpas till en helt normal slutlängd. Tillväxten av barn som ser ut att bli extremt långa kan bromsas med hjälp av kirurgi (destruktion av tillväxtplattorna kring knän) eller stora doser östrogener. Barn med extremt tidig pubertetsutveckling kan behandlas med syntetiska analoger av gonadotropinfrisättande hormon tills de nått en lagom ålder för pubertet, och de med mycket sen pubertet kan behandlas med könshormoner så att de kommer i paritet med sina klasskamrater. Korttidseffekterna är kända, men eventuella framtida biverkningar är fortfarande ofullständigt utforskade.

De nya möjligheterna att manipulera tillväxt och mognad reser etiska problem; ska föräldrar till friska barn och ungdomar som tycker att en lagom kroppslängd är en förutsättning för framgång i yrkeslivet få mångårig och dyrbar behandling med tillväxthormon? Ska bekymmer för att idrottskarriären för en yngling hämmas av att pubertetsinträdet (med tillhörande muskulära utveckling) är senare än kamraternas vara ett legitimt skäl att med könshormoner påverka de friska barnens utveckling? Ska sam-



hället bekosta en dyrbar tillväxthormonbehandling under många år för att tillfredsställa krav från sådana familjer?

### **Sammanfattning**

Barnendokrinologin vid KS är en ung verksamhet. Den har under sina första 45 år utvecklats från en minimal mottagning och ett enda forskningslaboratorium med tillhörande skrivrum till ett internationellt välrenommerat barnendokrinologiskt centrum för forskning och klinik. Den forskningsintensiva verksamheten har lett fram till en enhet med fyra professorer (varav en emeritus), flera docenter och en rad andra självständiga forskare inom både grundvetenskap och klinik. Den utvecklingen lovar gott för framtiden!

20160203